I følgende notat vil vi gjøre FHI oppmerksomme på at:

* Haukeland sykehus har verifisert at en positiv covid-19 prøve kan blandes med tre negative prøver og fortsatt gi utslag på standard PCR analyse (pooled testing med pools på 4 prøver). (Kilde: Iren Löhr, SUS)
* Et forskningsmiljø på [Technion University](https://www.technion.ac.il/en/2020/03/pooling-method-for-accelerated-testing-of-covid-19/) har gått ut med pressemelding om at pooled testing kan gjøres helt opp til pools a 64 prøver uten at diagnostisk sensitivitet forsvinner. (Foreløpig ikke peer-reviewed).
* Avdelingsoverlege ved mikrobiologisk avdeling på SUS (Iren Löhr) opplyser at de fleste positive prøvene de analyserer er "sterkt positive", og at det kan være verdt å undersøke sensitiviteten ved høyere pooling-grad enn 4.

Dette kan åpne for en betydelig effektivisering av testing for covid-19.

Vi foreslår følgende to muligheter:

* **Prevalensmåling i befolkningen** kan gjøres uten stor belastning på analysekapasitet ved sykehusene. Med 64 prøver i hver analyserte "pool" kan prevalensen i et utvalg på 6400 samples måles ved å gjøre 100-200 ordinære PCR analyser. Her registrerers kun om en pool er positiv eller ikke. Individuelle resultater er ikke nødvendige, prevalens kan likevel estimeres.
* **Screening av stort antall prøver** Ved å bruke pooled testing, og muligens redusere kravet til sensitivitet noe, kan feks 1000 ordinære PCR analyser være tilstrekkelig til å finne alle positive blant 5 000 til 30 000 prøver for covid-19. Dette med en sensitivitet som sannsynligvis bare er noe lavere enn den ordinære diagnostiske testen som utføres i dag. Tallene avhenger av hvilken pooling-grad det er mulig å benytte og andel positive i utvalget. Det første er mulig å fastslå eksperimentelt ved et laboratorium.

Slik prevalensmåling og screening vil være svært verdifulle i en fase hvor prevalensen i befolkningen skal holdes nede på et lavt nivå, siden det åpner for en langt mer effektiv bruk av analysekapasitet.

**Mulige begrensninger:**

* Forslaget kan potensielt spare betydelige testressurser, men det vil ikke redusere arbeid med selve prøvetakingen.
* Tallene på sensitivitet i større pools er i øyeblikket usikre, men det er altså klare indikasjoner på at man kan oppnå betydelig effektivisering.

**Foreslåtte tiltak:**

* Nødvendig lab-undersøkelser gjøres for å etablere sensitiviteten ved ulike grader av pooling, for standard covid-19 PCR-test som gjøres i dag.
* Hvis resultatene ser lovende ut, planlegge prevalensmålinger og strategier for lab-screening vha. pooling av prøver.

**Mulighet for screening av befolkning for covid-19:**

Ved bruk av pooled-testing kan det vera mogleg å screene eit stort antal personar/testar for covid-19, ved å utføre eit begrensa antal analysar på laboratorium. Ved å redusera kravet til sensitivitet noko, og bruka fleirstegs pooled-testing (sjå under) kan ein potensielt screene i størrelsesorden titals prøvar per analyse, avhengig av den sensitiviteten i screeninga ein ønsker å oppnå, og avhengig av sensitiviteten til sjølve lab-analysen ved ulik pooling grad (foreløpig ikkje kjent i detalj). Den analysekapasiteten ein evt bruker på screening kjem imidlertid i konflikt med ordinær diagnostikk på pasientar med symptom.

Screening av store mengder prøver fra utvalg med få eller ingen symptom (låg apriori sannsynlegheit) kan for eksempel vera aktuelt i ein situasjon der ein har greidd å få smitten i befolkninga ned på eit lågt nivå, og der ein ønsker å halda den nede i påvente av vaksine.  Då kan ein sjå føre seg at det *ikkje*er så mange pasientar med symptom at heile analysekapasiteten må prioriterast på desse. Eller screening kan kanskje vera aktuelt og i ein situasjon med større smittegrad, men då motivert av å ville finne dei asymptomatiske tilfellene som kan bidra til stor smittespredning.

**Formål med screening (etter vår vurdering):**

* Plukke opp asymptomatiske tilfeller ved brei testing.
  + Desse kan potensielt væra "superspredarar" siden dei oppfatter seg som friske.
  + Kvart tilfelle ein oppdager fungerer som eit startpunkt for smittesporing blant nærkontaktar. Alle nærkontakter screenes.
  + Kombinasjonen av å skanne bredt etter smitta personer, og søke "i dybden" blant nærkontakter når ein får treff, kan være potensielt effektiv for å finne smitta som er asymtomatiske eller i tidlig fase. Ein kan vurdere å simulere effekten av dette. Screening (der ein ofrer litt sensitivitet for større volum) gjer det mogleg å testa/screene nærkontakter i mykje høgare grad enn ordinær diagnostisk testing. Det er mulig at dette kan pressa prevalensen ned på et lågare nivå, i kombinasjon med andre strategier for "smitteundertrykking".
  + Sjølv om det ikkje er realistisk å detektera alle smitta med tilfeldig screening, så kan ein tenka at denne delen av testen detekterer "smitte-clusteret" og at ein ved screening av nærkontaktatane nøster seg vidare.
* Optimalisera antal smitta personar ein detekterer ved gitt analysekapasitet.
  + Ofrar litt sensitivitet for å kunna testa eit mykje større antal og kan dermed finna smitta personar som ein ellers ikkje hadde hatt kapasitet til å testa.
* Kan vurderast som eit verktøy for å oppretthalda låg smittegrad i befolkninga (etter ein periode med streng sosial distansering), som er mindre problematisk mtp personvernhensyn enn mange andre.
* Kan fungerer som ei slags prevalensovervåking, der store utvalg til ein viss grad kompenserer for bias (mangel på representativitet).

**Alternativ for innsampling av prøvar (skisse):**

* Teste alle ansatte på ein arbeidsplass.
* Teste alle elevar på ein skule, institusjon etc.
* Ha åpne screeningstasjoner på offentlige stader der ein frivillig kan la seg screena
* Målretta screening av "middels"- til nærkontakter rundt smittetilfeller (både fra ordinær diagnostikk og fra tilfeldig screening).

**Eksempel/skisse på pooled-test metode:**

* Initielle antakelsar:
  + Prevalens i utvalget ein screener er 1/1000. Pr i dag (24/3) er kjent prevalens ~1/2000. Med mørketal og dei som har blitt smittefrie kjem me til eit grovt anslag på 1/1000.
  + Me har brukt i reknestykket at ein kan gjera pooled testing på 64 prøver om gongen (Technion University) men dette må verifiserast/undersøkast nærmare.

Testing:

* Ta prøvar fra 6400 personar
* Lag 100 pooled samples med 64 tilfeldige prøvar i kvar
* Analyser alle 100 pooled samples
* For alle pooled samples med positivt utslag, gjer deduktiv testing:
  + Lag 8 nye "sub-samples" med 8 prøvar i kvar og analyser
  + Viss negativt utslag i sub sample: Merk desse 8 som negative
  + Viss positivt utslag i sub sample: Analyser alle 8 enkeltprøvane i positive sub-sample.

Med prevalens på 1/1000 vil ein då ha forventa ~6 pooled samples med positivt utslag som ein må gjera vidare testing på (16 analysar). For å screene 6400 prøvar må ein altså med dette eksempelet utføre ca 100 + 6\*16 = 196 analysar. Ved lågare prevalens vert antal analysar lågare. Med 1000 analysar kan ein då ifølge dette eksempelet screene ca 30000 prøvar (gitt antakelsane som er gjort og at sensitivitet viser seg å være akseptabel). Viss prevalensen i utvalet viser seg å vera høgare synk imidlertid effektiviteten. For ein prevalens på 1/200 er antalet nødvendige analysar for å screene 6400 prøvar oppad begrensa til (100 + 32\*16=) 612 (alle positive havner i ulike pools), men med lågare forventningsverdi (kjem an på korleis dei positive fordeler seg i pools). Viss max pool-størrelse er 32 (ikkje 64) blir antal analysar hhv  (200 + 6\*12=) 272 og (200 + 32\*12=) 584(øvre grense) for prevalens på 1/1000 og 1/200. (Pool-størrelse kan i realiteten optimaliseres ytterlegare ut fra forhåndskunnskap om prevalens. Dette er ikkje tatt med her.)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Pool size | Prevalens | Antal prøvar | Antal PCR analysar (øvre grense) |
| 64 | 1/1000 | 6400 | 196 |
| 64 | 1/200 | 6400 | 612 |
| 32 | 1/1000 | 6400 | 272 |
| 32 | 1/200 | 6400 | 584 |

For å rekna ut sensitiviteten til denne metoden (eller andre pooled-testing strategiar) er det nødvendig å kjenne sensitiviteten til analysemetoden ved ulike blandingsforhold. Dette er pr i dag ukjent for oss. Det har kome indikasjonar fra eit miljø i Israel (Technion University) på at ein kan behalda diagnostisk sensitivitet med blandingsforhold på opptil 1/64. Opplysningar frå avdelingsoverlege Iren Löhr på SUS er at Haukeland har verifisert opp til 1/4. Dette er opplagt eit kjernespørsmål ein evt må få svar på. Vår vurdering her og nå er at det litt forenkla er sensitiviteten til analysen av den første poolen som dominerer sensitiviteten for screeninga totalt. (Viss ein prøve som er tynna ut 64 gonger gjer utslag, er det rimeleg å anta at samme prøven og gir utslag tynna ut 32 gonger). Denne typen informasjon (sensitivitet vs blandingsforhold) må etter det me forstår bekreftast på laboratoria som skal gjera analysen siden sensitivitet kan påverkas av lokale forhold (sjølv om testprotokoll på papiret er den same).

**Utfordringar og begrensinigar inkluderer:**

* Analysekapasitet som brukes på screening kjem i konflikt med ordinær diagnostisk testing av personar med symptom. Det kan være eit alternativ å reservera ein liten andel av analysekapasitet til screening viss ein ser ein nytteverdi i screening (brei testing med lågare sensitivitet).
* Det er pr i dag stor mangel på prøvetakingsutstyr
* Det er pr i dag stor mangel på smittevernsutstyr (som ein treng for å utføra prøver)
* Prøvetaking må gjerast av helsepersonell (begrensa ressurs) og må derfor gjerast effektivt og "på samlebånd". Faste screeningstasjonar, skular, bedrifter, institusjonar.
* Å forbereda og håndtera den ekstra logistikken rundt pooled-samples og deduktiv testing er ein jobb det ikkje er kapasitet til på laboratoria. Heile denne handteringa kan evt forhåpentlegvis gjerast at andre faggrupper enn helsepersonell og mikrobiologar, då det stort sett dreier seg om pipettering og andre manuelle oppgåver(?). Smittevern må tenkast på. Det bør settast opp som ein organisasjon som er uavhengig av sykehus og laboratorier. Pooled samples kan då leveres fra "screening-teamet" til analyse på sjukehus-lab som ordinære prøvar og sånn sett ikkje påverka den vanlege drifta der på anna måte enn at dei får inn vanlige prøvar til analyse.
* Det kan væra eit problem at folk som lar seg screena ikkje forstår at screeninga har lågare sensitivitet. Nokre personar vil oversjå symptom siden dei har testa negativt i ein screening-test.
* Ved høgare prevalens går nødvendig antal analysar for å screene eit gitt antal prøvar opp. Samtidig blir sannsynlegvis også analysekapasiteten belagt av ordinær diagnostisk testing av pasientar med symptom når prevalensen er høg. Screening virker derfor å være mest aktuelt viss prevalensen er på eit relativt lågt nivå (kor lågt må evt vera ein del av vidare vurdering).
* Deduktiv testing som foreslått her gir auka analysetid sidan det må gjerast sekvensielt.

**Oppsummering:**

Det ligg nok nokre naive forenklingar innebakt i forslaget vårt. Hovedpoenget vårt er likevel å spela inn følgande: Det er indikasjonar på at den diagnostiske testen for covid-19 tillater fortynning og pooled testing med fortsatt god sensitivitet. Dette åpner opp for å gjera screening-testar, med noko lågare sensitivitet enn den diagostiske testen, men som kan utførast i mykje større antal med samme lab-kapasitet som i dag. Me spekulerer i at dette kan vera nyttig i bekjempelse av covid-19 epidemien siden mange tilfeller er asymptomatiske. I ein slik situasjon kan det kanskje væra formålstjenlig å testa bredt, om enn med litt dårlegare sensitivitet. Viss svaret på dette er ja, så meiner me første steg er å få verifisert samanhengen mellom sensitivitet og fortynningsgrad på testmetodikken som brukes i Norge.